
Pruebas Clínicas Controladas

15 DE NOVIEMBRE DE 1975 — SÁBADO — 15:30 h

Dr. Eduardo Caceres G.

En el pasado la práctica médica estuvo en su mayor parte dirigida por métodos de prueba u error, ó basada en impresiones clínicas vagas, imprecisas y difíciles de medir, ya sea por la comparación de pacientes no similares, ó el empleo de grupos de pacientes no comparables en número que inducía a conclusiones erróneas.

Cuando el efecto terapéutico del método era grande ó la diferencia entre los métodos de tratamiento muy apreciable, los resultados eran aceptables, pero cuando la diferencia entre uno y otro método de tratamiento es pequeño se requiere de métodos precisos de evaluación si queremos obtener conclusiones valederas.

Es así como ha surgido en los últimos años el empleo de las pruebas clínicas controladas, en la evaluación de diferentes métodos médicos ó quirúrgicos de tratamiento que han tomado grán importancia en los últimos años, convirtiéndose ésta relativamente nueva herramienta de investigación en un valioso instrumento para mejorar la atención de los pacientes e intentar la conquista de las enfermedades.

Las pruebas clínicas controladas se definen "como estudios prospectivos en los cuales se compara dos formas de tratamiento, en grupos de pacientes seleccionados de acuerdo a ciertos requisitos, con extensión de enfermedad similar y escogidos al azar,

de preferencia sin orden preconcebido (Randomization)".

Las pruebas clínicas controladas representan la parte de un proceso por el cual, una modalidad terapéutica nueva y que ha demostrado cierto valor terapéutico es evaluada con otras ya existentes.

Esta palabra es mejor empleada que la de experimento, pero no nos olvidemos que en realidad éstas pruebas representan verdaderos experimentos.

En éstas pruebas el material es agrupado, deliberadamente con anterioridad, en dos grupos, tan exactos como sea posible, pero que son tratados de acuerdo a dos principios diferentes.

Aparentemente estas pruebas clínicas controladas, tienen de desagradable que se escogen formas de tratamiento en las que no interviene para nada el paciente, en otras palabras el chance es el factor principal. Pero ustedes saben que el chance es un factor que juega en todo individuo y en todos sus actos. Por ejemplo refiriéndonos al paciente, éste toma un chance cuando escoge su médico ó escoge su cirujano, toma un chance cuando elige el Hospital.

Las pruebas clínicas pueden ser controladas y no controladas.

Las primeras son aquellas en que se comparan dos grupos de pacientes, con características más ó menos similares en los que la mitad de los pacientes reciben un tipo de tratamiento y la otra mitad otro tipo de tratamiento ó placebo.

Las pruebas clínicas no controladas son aquellas en que se usa un sólo grupo de pacientes sin un grupo de control simultáneo.

Sin embargo en las pruebas clínicas no controladas el grupo en estudio puede ser comparado con un grupo de pacientes, con la misma enfermedad, que hayan sido tratados previamente con otro esquema terapéutico, ó se pueda emplear una forma intermedia en la que varios pacientes (más de uno) reciben un tipo de tratamiento por un paciente en el otro grupo que recibe la otra forma de tratamiento.

Aunque existen investigadores como Chalmers, Block y Lee () que consideran que toda prueba clínica debe ser controlada basándose en que es imposible evaluar la relativa efectividad de una forma de tratamiento sin grupos controles, nosotros creemos que existen casos y circunstancias especiales, en las cuales el control no es necesario.

Se han descrito tres fases ó estadios en las pruebas clínicas: (1).

El primero llamado Fase ó Estadio el cual está dirigido a encontrar la dosis, la ruta, la frecuencia ó el tipo de operación que es tolerada por el paciente y que justifique una mayor investigación. Como es obvio, éste grupo no requiere un grupo control.

Satisfechas éstas condiciones se pasaría a lo que se conoce como Fase ó Estadio II de las pruebas clínicas, en la cual se desea obtener

una apreciación preliminar de la efectividad de éste nuevo tipo de tratamiento sobre la enfermedad ó las enfermedades en las que se desea aplicar. Es obvio también que si aún no sabemos si dicho tratamiento va a ser efectivo, menos aún lo podemos comparar con otros tipos de tratamiento, por lo tanto tampoco se requiere grupo control.

Cuando los estudios llamados Fase I y Fase II han sido realizados y son aceptables desde el punto de vista de toxicidad y efectividad es que se puede aplicar la Fase ó Estadio III de las pruebas clínicas, la cual sirve para comparar si el nuevo tratamiento es superior, igual ó inferior a los tratamientos *standards* ya empleados en la misma enfermedad ó si un tratamiento coadyuvante no añade ninguna ventaja al no emplearlo, como sucede con innumerables tratamientos llamados profilácticos que se han usado, especialmente, en el pasado, ejemplo radioterapia postoperatoria en cáncer de mama, ooforectomía profiláctica en la misma enfermedad.

Sin embargo en determinadas circunstancias algunas pruebas clínicas pueden ser realizadas sin los llamados controles simultáneos. En cuyos casos se puede usar los llamados "controles históricos" que representan grupos de pacientes seleccionados de la literatura ó grupo de pacientes consecutivos tratados en la Institución inmediatamente antes del inicio de la prueba.

Aunque el uso de éstos llamados grupos controles especiales han sido criticados, sin embargo existen algunas razones que pueden atenuar dichas críticas, en primer lugar la evaluación de los resultados, sean grupos controles simultáneos ó históricos están basados en signos objetivos como datos cuantitativos de laboratorio, período libre de enfermedad, supervivencia a un tiempo

determinado que hace menos difícil su evaluación que si se usaran signos subjetivos de evaluación.

Otro factor es la economía en el número de pacientes, lo cual muchas veces tiene gran importancia cuando se aplican pruebas clínicas a enfermedades poco frecuentes, como es el estudio que nosotros realizamos hace algunos años, sobre el valor de la radioterapia masiva preoperatoria versus cirugía sólo, en el tratamiento del Sarcoma Osteogénico, en el que usamos como grupo control los enfermos tratados con cirugía sólo inmediatamente antes del inicio de la prueba clínica (2).

ASPECTOS DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS CONTROLADAS

Existen varios factores que requieren especial consideración:

a) Ética

Uno de los puntos más debatibles en las pruebas clínicas controladas es el problema si es ético, intentar éstos tipos de estudios en el ser humano. En primer lugar debemos establecer que si deseamos que el tratamiento de las enfermedades progrese, nuevos tratamientos deberán probarse en los pacientes y los riesgos de lo desconocido ó imprevisible, ligados a tales pruebas clínicas deben ser aceptadas.

Desde el punto de vista internacional existe un código de ética que regula los experimentos en seres humanos y fué proclamado en 1964 por la "Asociación Médica Mundial" y conocido como la "Declaración de Helsinki".

Por outro lado algunos países tienen reglamentaciones particulares que regulan en

parte ó en su totalidad dichos experimentos en seres humanos como la oficina de "Administración de drogas y alimentos" en los Estados Unidos y el "Consejo de Investigación Médica" en Inglaterra.

Sin embargo existen puntos éticos debatibles en todas éstas pruebas en las que intervienen seres humanos, y la primera es si debe obtenerse permiso del paciente ó de sus familiares para participar en éstos estudios. En nuestro concepto si nosotros estamos probando dos formas de tratamiento diferentes, de los cuales no sabemos cual de ellos es el mejor, ya que no sería ético someter a pacientes a dos formas de tratamiento sabiendo que uno es mejor que el otro, considero que desde el punto de vista ético el comunicar al paciente de la existencia de dicha prueba clínica controlada es secundario y debería estar de acuerdo a la costumbre particular de cada país así como también del nivel social y educativo del sujeto en particular.

Otro punto importante desde el punto de vista ético que debe ser considerado es el hecho que si durante el curso de la prueba clínica controlada, y antes que un resultado concluyente haya sido alcanzado se observa que un tratamiento aparece ser muy superior al otro, en éstos casos si existe una fuerte evidencia en favor de la bondad de uno de los métodos empleados, la prueba clínica debe ser suspendida, por lo tanto en la planificación del estudio deben considerarse las reglas pertinentes para suspender la prueba.

b) Propósito del estudio

Debe existir un común acuerdo entre todos los participantes referente al propósito de

estudio y ésto debe ser bien establecido en el protocolo, el cual generalmente es la evaluación de la eficacia de una modalidad de tratamiento ó combinación de tratamientos para una enfermedad determinada.

La técnica quirúrgica, la dosis, la manera de su administración, la técnica de estudio de las piezas anatómopatológicas, modalidades las cuales ya han sido determinadas por estudios previos, deberán ser uniformes para todos los pacientes en estudio.

El protocolo debe ser específico y bien definido acerca de que cuales son los objetivos del estudio.

c) Selección del paciente

Un aspecto fundamental de cualquier prueba clínica controlada, es la selección del tipo del paciente que debe ser incluido en el estudio. El criterio para selección, incluye el sexo — la edad — el estado de la enfermedad, la manera de hacer el diagnóstico, las enfermedades previas y cualquier otra característica que pueda afectar el pronóstico.

Si se excluyen pacientes de su participación en el estudio, las razones para esta exclusión, deben ser explicadas en forma clara y precisa.

Cuando en una prueba clínica se comparan dos formas de tratamiento, no debe haber ninguna posibilidad de parcialidad en favor de un tratamiento, esto implica que nosotros debemos asegurar que los dos grupos de pacientes son similares en todos los aspectos, excepto en el tratamiento que reciben. Por ejemplo una persona de edad muy avanzada ó muy enferma para recibir un tratamiento quirúrgico, pero sí capaz de poder recibir un tratamiento radioterápico no es

elegible para una prueba clínica en que se compara cirugía vs. radioterapia. Por ésto la selección de los pacientes para las pruebas clínicas debe ser hecha bajo la base de que pueden recibir cualquiera de los dos tratamientos en comparación y antes de que se le asigne el tipo de tratamiento que les corresponde.

Seleccionado el paciente para la prueba clínica, la designación del tipo de tratamiento que le corresponda debe ser hecho sin orden preconcebido en forma fortuita.

La asignación del método de tratamiento, al azar lanzando una moneda al aire, no es un método fortuito, igualmente usar las letras del alfabeto de acuerdo al nombre del paciente ó el número par ó impar de la fecha del nacimiento ó par ó impar de la fecha de ingreso al Hospital ó usar pacientes alternados de acuerdo a su ingreso para escoger el tipo de tratamiento, no representan métodos adecuados de selección al tratamiento, ya que con éstos métodos, tal vez con excepción del primero el investigador sabe de antemano que tratamiento le corresponde al paciente.

Por esto nosotros consideramos que lo más aceptable es asignar a los pacientes sin un orden preconcebido y que es lo que se conoce en la literatura americana como "Randomization".

El método consiste en preparar tantas tarjetas, como el número de pacientes que deben ingresar a la prueba clínica, aunque lo recomendable es hacer más tarjetas, en la mitad de ellas se escribe un tipo de tratamiento y en la otra mitad el otro tipo de tratamiento.

Luego se introducen las tarjetas en un sobre, el cual se cierra y éste se baraja repetidas ve-

ces de manera que las dos formas de tratamiento están realmente mezcladas. Luego se numeran los sobres en orden correlativo.

El primer paciente elegible para la prueba clínica tendrá el número uno, el segundo paciente el número dos y así sucesivamente.

d) Controles apropiados

Un aspecto fundamental y tal vez el más complicado en toda prueba clínica controlada, es el tener adecuados controles.

Puede ser de interés comparar dos modalidades de tratamiento ó comparar una forma de tratamiento con placebo.

En general es recomendable que la distribución de los pacientes a los diferentes grupos de tratamiento se haga sin orden preconcebido siendo deseable que los pacientes tengan las mismas características de los factores más importantes que afectan el pronóstico para que puedan ser asignados en uno de los dos tratamientos.

Lo importante es tratar de eliminar al máximo toda posibilidad humana de parcialidad y en éste sentido el estudio puede ser *ciego* cuando el paciente, sus familiares ó amigos ignoran el tipo de tratamiento que recibe, y *doble ciego* cuando ninguno, tanto en el lado del paciente como del médico incluyendo él mismo, sus asistentes, enfermeras, secretarias conocen el tratamiento que está recibiendo el paciente, de manera que no pueden influenciar ni en la actitud, ni en su proceder, ni en sus síntomas. Esta modalidad de prueba clínica es frecuentemente empleada en los estudios con quimioterapia.

e) Criterio de Evaluación

Siendo el final de toda prueba clínica, la apreciación de los resultados de un tra-

tamiento, comparándolo con otro en grupos de pacientes los más similares posibles, es importante que al inicio de la prueba se seleccionen los parámetros de evaluación los cuales pueden ser: 1) supervivencia a los 2, 3 ó 5 años después del tratamiento; 2) el porcentaje de pacientes con período libre de enfermedad a un tiempo determinado; 3) la calidad de supervivencia a un determinado período de tiempo; 4) reducción objetiva del tamaño del tumor que puede ser completo ó parcial, generalmente se acepta como respuesta parcial cuando la reducción en el tamaño del tumor es de un 50 por ciento ó más del tamaño original.

Aunque el investigador puede estar interesado en varios otros parámetros el protocolo del estudio debe fijar en forma precisa sobre que parámetros se realizará el criterio de evaluación y éstos deben ser objetivos de manera que pueda ser leído igual por otros investigadores, ejemplo Supervivencia.

f) Análisis estadístico

El Clínico, el Cirujano que desea evaluar dos métodos de tratamiento aplicados a una misma enfermedad, debe en primer lugar conocer si existe en su Hospital ó en los grupos que van a colaborar en el estudio, el número suficiente de pacientes para tener un resultado estadísticamente significativo, en un corto período de tiempo y que debe ser en un corto período de tiempo porque cuando se evalúa dos métodos terapéuticos y éstos son aplicados por largo período de tiempo existe la posibilidad de que en esa intervalo aparezca un nuevo método de tratamiento que es superior a los dos que están probando y el esfuerzo y el dinero empleado sea inútil.

Aunque no existe un acuerdo uniforme entre los estadísticos, de como afrontar éste problema, lo importante es que en el núme-

ro de pacientes que se elija para cada grupo de tratamiento debe haber una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos que se han empleado, por lo tanto lo primero que debemos decidir es que grado de nivel estadísticamente significativo deseamos aceptar, es decir el riesgo que nosotros estamos decididos a aceptar como una diferencia real.

Convencionalmente en la literatura médica nosotros aceptamos un riesgo fijo de 1 en 20 que es lo que se conoce con el valor de $P = 0.05$ lo cual significa que por el simple chance en el 5 por ciento de las veces, nosotros estamos llanos a aceptar que la diferencia es estadísticamente significativa ó la hipótesis es rechazada aún cuando los resultados de los dos tratamientos son iguales.

Para cualquier diferencia en por ciento entre los dos tratamientos y para el valor fijo de $P = 0.05$ existen tablas las cuales indican el número de pacientes necesarios en cada grupo.

La más conocida es la de Boag () las cuales indican el número mínimo de pacientes necesarios en cada grupo, para que la diferencia observada sea significativa en el valor fijo de $P = 0.05$.

Obvio es que cuando menor sea la diferencia porcentual entre un tratamiento y el otro, mayor sea el número de casos requeridos.

PRUEBAS CLÍNICAS CONTROLADAS COOPERATIVAS

Puede ser el caso que el tipo de enfermedad a la que se aplique la prueba clínica sea muy raro, por lo tanto se requiere de varias Instituciones para proporcionar todos los casos que demanda el estudio, otras veces el número de casos que requiere el estudio no pueden ser acumulados por un sólo Hospital, al menos en un corto período de tiempo y, otras veces, dadas las características de la enfermedad que se estudia, por ejemplo el cáncer, se desea obtener una respuesta a la brevedad posible, por lo tanto no es deseable perder mucho tiempo en la acumulación de casos.

Todos éstos hechos pueden conducir a que dos ó más Instituciones se reúnan bajo un mismo protocolo y éstos grupos cooperativos, ya sea de carácter nacional ó internacional, realicen una prueba clínica controlada. Tal vez la primeira prueba clínica internacional que se conoce haber terminado con éxito, fué la iniciada en el año 1962, para comparar la mastectomía radical versus la mastectomía radical ampliada, en la que cinco Instituciones de cuatro países han colaborado en el estudio (4).

Las pruebas clínicas controladas cooperativas, aunque tienen la ventaja de permitir reunir material rápidamente, demandan sin embargo, una coordinación más complicada y se requiere que una de las Instituciones participantes centralice el material para el control y el estudio estadístico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BURDETTE, W.J., HEHAM, E.A. Planning and analysis of clinical studies. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1970.
- 2 — CACERES, E., ZAHARIA, M. Massive preoperative radiation therapy in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* **30**: 634-638, 1972.

- 3 — CHALMERS, T.C., BLOCK, J.B., LEE, S. Controlled studies in clinical cancer research. *J. Med.* N. England. **287**: 75-78, 1972.

- 4 — PARA SER PUBLICADO: Câncer.